



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

## **Budezonid w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Nr: AOTMiT-BOR-434-18/2015

Data ukończenia: grudzień 2015

## Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aGVHD	ang. acute GVHD, ostra GVHD
cGVHD	ang. chronic GVHD, chroniczna GVHD
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GI GVHD	ang. gastrointestinal GVHD, jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	2
Spis treści .....	3
1. Informacje o wniosku .....	4
2. Przedmiot i historia zlecenia .....	5
3. Problem decyzyjny .....	5
3.1. Technologia wnioskowana .....	5
3.1.1. Informacje podstawowe .....	5
3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	6
3.2. Problem zdrowotny .....	7
3.3. Technologie alternatywne .....	9
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	10
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	10
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	12
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	12
4. Analiza kliniczna .....	13
4.1. Metodologia analizy klinicznej .....	13
4.2. Analiza skuteczności .....	14
4.2.1. Jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi .....	14
4.2.2. Mikroskopowe zapalenie jelita grubego .....	16
4.2.3. Bezpieczeństwo .....	19
5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	19
6. Analiza wpływu na budżet .....	20
7. Kluczowe informacje i wnioski .....	20
8. Źródła .....	23
9. Załączniki .....	24

# 1. Informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2015-11-10  
PLA.4600.497.2015.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Entocort Budesonidum, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3mg, 100 kaps., kod EAN 5909990430314 w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi;
- mikroskopowe zapalenie jelit

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa handlowa leku, nazwa substancji czynnej, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa
Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3mg, 100 kaps.	5909990430314	11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny
Entocort Budesonidum, kaps. w przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3mg, 100 kaps., kod EAN 5909990430314	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Szwecja

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 15.12.2015, znak PLA.4600.497.2015.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 16.12.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego dla leku Entocort (budezonid).

Tryb zlecenia: na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581).

## 3. Problem decyzyjny

Zlecenie MZ dotyczy zastosowania budezonidu (Entocort, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., kod EAN: 5909990430314) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:

- postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi;
- mikroskopowe zapalenie jelit.

Dotychczas Agencja przygotowała następujące Opracowania związane z niniejszym zleceniem:

- Stosowanie leków w hematologii (wymienionych w załączniku do zlecenia MZ z dnia 15 czerwca 2012 r.) przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL. Materiały informacyjne. Warszawa, czerwiec 2012 (materiały przygotowane przez BP)
- Budesonid w leczeniu jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi opracowanie dla Rady Przejrzystości. Znak AOTM-OT-434-13/2012. Warszawa, czerwiec 2012.
- Budesonid we wskazaniu: Leczenie jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: AOTM-OT-434-31/2013. Data ukończenia: 20.11.2013 r.
- Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit. Opracowanie dla Rady Przejrzystości. Raport Nr: AOTM-OT-434-5/2013. Warszawa, 27 września 2013 r.

W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu zdecydowano o aktualizacji wykonanych dotychczas w Agencji raportów/opracowań i dołączeniu ich jako załączników do niniejszego opracowania.

### 3.1. Technologia wnioskowana

#### 3.1.1. Informacje podstawowe

Charakterystyka produktu leczniczego Entocort zawierającego substancję czynną: budezonid.

Tabela 1. Charakterystyka leku Entocort (budezonid) (Entocort ChPL)

Kategoria	Opis
Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Entocort, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., kod EAN: 5909990430314
Kod ATC	A07EA06
Grupa farmakoterapeutyczna	Glikokortykosteroid do stosowania miejscowego

Kategoria	Opis
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu choroby Crohna nie jest znany. Prawdopodobnie polega on na działaniu przeciwzapalnym, tj. zahamowaniu uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz zahamowaniu reakcji z udziałem cytokin, wewnętrzna aktywność budezonidu mierzona, jako powinowactwo receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15 razy większa niż prednizolonu.</p> <p>Dane z badań kliniczno-farmakologicznych oraz kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że preparat Entocort ma działanie miejscowe. Przy porównywalnej z prednizolonem skuteczności klinicznej Entocort wskazuje znacząco mniejszy wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (zarówno poranne stężenie kortyzolu w surowicy, jak i dobowe stężenie kortyzolu w moczu i surowicy), ogólnoustrojowe wskaźniki reakcji zapalnej, stężenie glukozy i aktywność fosfatazy zasadowej.</p> <p>W próbie z ACTH Entocort w dawkach zalecanych słabiej wpływał na czynność nadnerczy niż prednizolon.</p> <p>W dwuletnich badaniach klinicznych dotyczących zmiany wysycenia mineralnego kości u pacjentów nieleczonych wcześniej steroidami stwierdzono, że Entocort wykazuje słabszy wpływ na zmniejszenie wysycenia mineralnego kości niż prednizolon. Nie wykazano różnicy między grupami pacjentów leczonych już uprzednio steroidami.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Choroba Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmującej jelito kręte i(lub) okrężnicę wstępującą

### 3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada trzykrotnie wydała pozytywne opinie dot. objęcia refundacją budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelit i/lub jelitowej postaci choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.

**Tabela 2. Dotychczasowe opinie Rady Przyrzystości/Konsultacyjnej / rekomendacje/opinie Prezesa AOTMiT dotyczące wnioskowanych technologii.**

Dokument	Przedmiot zlecenia	Opinia
Opinia Rady Przyrzystości nr 3/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Entocort (budesonidum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przyrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Entocort (budesonidum), kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., kod EAN 5909990430314, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. mikroskopowe zapalenie jelita.	Stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest postępowaniem z wyboru, a efektywność tej technologii jest potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Uznawana jest przez ekspertów jako najskuteczniejsza w praktyce klinicznej metoda leczenia w rozpatrywanym wskazaniu, pod warunkiem zachowania odpowiedniego schematu terapeutycznego. Badania randomizowane przeprowadzono niezależnie, zarówno w odniesieniu do kolagenowego, jak i limfocytowego zapalenia jelita.
Opinia Rady Przyrzystości nr 318/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budezonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przyrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających budezonid jako substancję czynną, w zakresie jej stosowania, dawkowania lub sposobu podawania we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.	<p>Rada Przyrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opiniach nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 oraz nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematologicznych określonych w załącznikach do pism o sygnaturach odpowiednio MZ-PL-460-14444-21/GB/12 oraz MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów cytowanymi w opracowaniach AOTM (AOTM-OT-434-14/2012 oraz AOTM—OT-434-31/2013), a także dostępnymi w ograniczonej liczbie rekomendacjami oraz wynikami badań retrospektywnych leczenie immunosupresyjne w leczeniu jelitowej postaci GVHD rozpoczyna się od podania budezonidu i nie ma skutecznej alternatywy dla takiego postępowania, o udokumentowanej skuteczności klinicznej. Nie pojawiły się żadne nowe lub dodatkowe dowody, które mogłyby wpłynąć na poprzednie i obecną opinię Rady Przyrzystości w tym zakresie.</p> <p>Ze względu na tryb wydawania niniejszej opinii nie jest możliwe prawidłowe oszacowanie populacji chorych wymagających stosowania ocenianej technologii, a tym samym jej kosztów z perspektywy płatnika publicznego.</p>

Dokument	Przedmiot zlecenia	Opinia
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 280/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna, sulfasalazyna, budezonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna i budezonid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– stosowanie mesalazyny w zapaleniu jelita grubego u dzieci do 6 r.ż. (ograniczonym jedynie do choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), w mikroskopowym zapaleniu jelita;</li> <li>– stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita.</li> </ul> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna i sulfasalazyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– stosowanie mesalazyny w chorobie uchyłkowej jelit;</li> <li>– stosowanie sulfasalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita, chorobie uchyłkowej jelit.</li> </ul>	<p>Skuteczność mesalazyny w indukcji remisji w nieswoistym zapaleniu jelita grubego u dzieci (chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego) potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym. Podawanie mesalazyny jest rekomendowane m.in. przez National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Europejską Organizację ds. Choroby Crohna i Zapalenia Jelita oraz Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia.</p> <p>Skuteczność mesalazyny w leczeniu m kroskopowego zapalenia jelita wykazano w badaniu klinicznym i badaniach retrospektywnych. Mesalazyna może stanowić alternatywę terapeutyczną, gdy inne metody leczenia okażą się niewystarczająco skuteczne. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce.</p> <p>Skuteczność mesalazyny w leczeniu i utrzymaniu remisji choroby uchyłkowej jelit potwierdzono w kilkunastu badaniach klinicznych i kilku badaniach prospektywnych. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce.</p> <p>Stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest terapią z wyboru. Jest jedyną metodą leczenia tej choroby, która została dokładnie przebadana w randomizowanych badaniach kontrolowanych. Jest interwencją rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce i przez konsultantów duńskich.</p> <p>Nie odnaleziono żadnych badań wtórnych, które dotyczyłyby stosowania sulfasalazyny w chorobie uchyłkowej jelit.</p> <p>Efektywność kliniczna sulfasalazyny w leczeniu m kroskopowego zapalenia jelit opiera się na badaniach retrospektywnych o słabej jakości. W badaniach udowodniono skuteczność sulfasalazyny u części pacjentów.</p> <p>Stosowaniu sulfasalazyny często towarzyszą działania niepożądane.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematologicznych określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków hematologicznych i hematologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p>	<p>Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki hematologiczne i hematologiczne, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.</p>

## 3.2. Problem zdrowotny

### Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) jest stosunkowo częstym powikłaniem transplantacji allogenicznych komórek macierzystych (ang. Haematopoietic Stem Cell Transplantation – HSCT) poprzedzonych kondycjonowaniem mieloablacyjnym (wysokodawkową chemioterapią z lub bez napromieniania). GVHD jest uznawana za główną przyczynę związanych z przeszczepem zachorowań wpływających na jakość życia pacjentów oraz śmiertelność. Jest opisywana jako rozległa reakcja zapalna, której przyczyną jest rozpoznawanie antygenów gospodarza jako obce przez limfocyty T dawcy. Wyróżnia się dwa zasadnicze typy choroby – ostrą i chroniczną/przewlekłą.

**Ostra GVHT** (ang. acute GVHD – aGVHD) rozwija się w ciągu 100 dni od HSCT i charakteryzuje się triadą objawów: zapalenie skóry, wątroby i przewodu pokarmowego. Mediana częstości występowania klinicznie istotnych stopni zaawansowania od II do IV aGVHD wynosi około 40% przy zakresie od 10 do 80%. Związana z leczeniem śmiertelność może przekraczać 90% w IV stopniu. Pacjenci w stopniu I mają najlepsze prognozy. Za główną przyczynę występowania ostrej GVHD wskazuje się występowanie niezgodności tkankowej między dawcą a biorcą.

**Chroniczna GHVD** (ang. chronic GVHD – cGVHD) z definicji pojawia się po 100 dniach od HSCT, chociaż może wystąpić wcześniej. Może być lub nie być poprzedzona ostrą GVHD. Charakteryzuje się zajęciem wielu organów i podobieństwem w obrazie do choroby autoimmunologicznej. W przeciwieństwie do ostrej GVHD, patogeneza postaci przewlekłej nie została jednoznacznie określona. Szacuje się, że ok. 50% pacjentów w pewnym stopniu doświadcza cGVHD, przy czym częstość występowania kształtuje się w zakresie od 30 do 80%. Śmiertelność jest ściśle powiązana z występowaniem progresji, znacznym zajęciem skóry (>50% powierzchni ciała) oraz utrzymującą się trombocytopenią (<100 000/ $\mu$ L): wśród niezwiązanych z nawrotem choroby podstawowej przyczyn śmierci cGVHD jest na pierwszym miejscu (ok. 54%) więcej niż dwa lata po przeszczepie. Zazwyczaj rozróżnia się ograniczoną oraz rozległą postać cGVHD. Spośród wszystkich pacjentów dotkniętych chorobą, 90% cierpi na postać rozległą i ich 10-letnie przeżycie jest mniejsze niż 5%. Pacjenci cierpiący na postać ograniczoną wykazują natomiast 10-letnie przeżycie na poziomie 80%. cGVHD jest związana głównie z brakiem odporności i śmierć następuje zazwyczaj z powodu różnego rodzaju infekcji. Jako główne czynniki ryzyka wskazuje się wcześniejsze występowanie aGVHD.

### Prewencja

Stosuje się leki immunosupresyjne hamujące aktywność limfocytów T. Wyróżnia się niespecyficzne i specyficzne substancje immunosupresyjne, w tym przeciwciała lub cytokiny, część z nich jest w fazie badań.

Obecnie profilaktycznie stosuje się zazwyczaj cyklosporynę A z krócej podawanym metotreksatem. Zastosowanie kortykosteroidów ze względu na ich potencjalny efekt zwiększania ryzyka infekcji jest niejednoznaczne.

### Leczenie

W przypadku niewielkich zmian, szczególnie na skórze, stosuje się sterydy miejscowe. W sytuacji występowania większych zmian, a szczególnie, gdy zajęte są organy wewnętrzne, podaje się sterydy systemowo, co uważane jest za złoty standard leczenia GVHD.

Coraz większą uwagę zwraca się na stosowanie pozaustrojowej fotoferezy. Poza tym wykorzystywane są różnego rodzaju substancje immunosupresyjne (np. inhibitory kalcyneuryny, mykofenolan mofetylu).

Jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi zalicza się do GVHD zlokalizowanej w obrębie przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal GVHD – GI GVHD), przy czym trudno wskazać na jednoznaczne objawy wskazujące na występowanie tylko tej postaci, ponieważ przewód pokarmowy często jest zajęty procesem chorobowym w innych typach GVHD, głównie w jej postaci ostrej. Objawami choroby mogą być mdłości, wymioty, anoreksja, biegunka, w tym biegunka krwawa, zaparcia, bóle brzucha. W ramach diagnostyki różnicowej powinny być wzięte pod uwagę efekty uboczne chemioterapii lub innych leków, a także zakażenie przewodu pokarmowego (Dignan 2012, Ferrara 2009, Salmasian 2010).

### Mikroskopowe zapalenia jelita grubego

#### Definicja

Mikroskopowe zapalenia jelita grubego to choroby o nieznannej etiologii odznaczające się obecnością charakterystycznych zmian mikroskopowych bez zmian makroskopowych (endoskopowych) i radiologicznych. Do mikroskopowych zapaleń jelita grubego należą: zapalenie kolagenowe i zapalenie limfocytowe.

#### Epidemiologia

Nie ma danych polskich. Pod koniec lat 90. XX w. zapadalność na zapalenie kolagenowe i limfocytowe wynosiła w Szwecji po 6/100 000/rok. Wśród chorych z zapaleniem kolagenowym przeważają kobiety w wieku >60 lat. Zapalenie limfocytowe występuje u osób w podobnym wieku i z podobną częstością u obu płci.

#### Obraz kliniczny

Objawy:

- wodnista biegunka – wypróżnienia są obfite, ale rzadko dochodzi do odwodnienia
- kurczowy ból brzucha
- nadmiar gazów jelitowych
- zmniejszenie masy ciała (śr. o ~ 5 kg).

Obu postaciom zapalenia jelita grubego mogą towarzyszyć inne choroby: zapalenie stawów, celiakia, ChLC, WZJG, choroby układowe (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina, zespół Sjogrena) oraz łuszczyca zapalenie wątroby i cukrzyca.



## Rozpoznanie

### Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania jest obraz histologiczny, gdyż rutynowe badania laboratoryjne oraz badania radiologiczne jelita cienkiego i grubego nie wykazują zmian. Nie stwierdza się także nieprawidłowości w badaniu endoskopowym jelita grubego, chociaż sporadycznie opisywano niewielki obrzęk, obszary przekrwienia i wybroczyny w błonie śluzowej. W czasie kolonoskopii obowiązuje pobranie wycinków z prawej połowy okrężnicy.

W badaniu histologicznym główną cechą kolagenowego zapalenia jelita grubego jest pogrubienie warstwy kolagenu u podstawy komórek nabłonka. Pogrubienie dochodzi do 15–60 µm (norma <10 µm) i jest dobrze widoczne w preparatach histologicznych barwionych hematoksyliną i eozyną. Mimo to nie jest ono łatwe do wykazania, ponieważ w jelicie występuje ogniskowo (w okrężnicy jest widoczne częściej niż w odbytnicy).

Zapalenie limfocytowe charakteryzuje się przede wszystkim zwiększona liczba limfocytów śródnabłonkowych – głównie komórek T CD8+ (norma <20 limfocytów na 100 komórek nabłonkowych). W obu chorobach w blaszce właściwej błony śluzowej występuje umiarkowany naciek limfocytów i plazmocytoz.

### Rozpoznanie różnicowe:

1. IBS – cechami odróżniającymi ten zespół są młodszy wiek chorych i zmienny rytm wypróżnień, a nie tylko wodnista biegunka
2. nietolerancja laktozy
3. nadużywanie leków przeczyszczających
4. skrobiawica
5. nowotwory hormonalne czynne
6. zaburzenia krążenia kwasów żółciowych

## Leczenie

### Kolagenowe zapalenie okrężnicy

- pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna lub mesalazyna)
- budezonid 9 mg/d *p.o.* przez 6-8 tygodni
- inne GKS (np. prednizon) *p.o.*
- antybiotyki (metronidazol, erytromycyna) oraz preparaty bizmutu są tylko częściowo skuteczne
- cholestyramina – u niektórych chorych działa przeciwbiegunkowo
- loperamid – hamuje biegunkę, jeśli jest podawany w większych dawkach (4 mg jednorazowo)

W cięższych przypadkach, opornych na farmakoterapię, zaleca się leczenie operacyjne, polegające na wyłonieniu jelita krętego.

### Limfocytowe zapalenie jelit

Doświadczenie w leczeniu tej choroby jest mniejsze. U większości chorych można uzyskać poprawę, stosując sulfasalazynę i budezonid lub prednizon. Nie stosuje się leczenia operacyjnego (Szczeklik 2015, Dąbrowski 2011).

## 3.3. Technologie alternatywne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz przeglądami literatury/badaniami klinicznymi we wskazaniu jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi technologią alternatywną dla budezonidu stanowią leki z grupy nieabsorbowalnych glikokortykosteroidów, w tym głównie beklometazon w postaci doustnej – lek ten jednak nie jest w tej postaci refundowany w Polsce i nie może stanowić komparatora dla budezonidu. Komparatorem dla budezonidu tym wskazaniu może być również najlepsza terapia wspomagająca.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz przeglądami literatury/badaniami klinicznymi we wskazaniu mikroskopowe zapalenie jelita technologią alternatywną dla budezonidu stanowią może mesalazyna,

przy czym budezonid jest wymieniany jako pierwsza linia leczenia. Komparatorem dla budezonidu w tym wskazaniu może być również najlepsza terapia wspomagająca.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 18, 21.12.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych towarzystw naukowych oraz organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia: Przeszukano strony internetowe polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się tematyką gastroenterologiczną oraz hematologiczną.

Przedstawiono opracowania opublikowane po 2013 r. Dla wskazania mikroskopowe zapalenie jelit, wytyczne sprzed 2013 zebrano w raporcie Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit AOTM-OT-434-5/2013, dla wskazania postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi raportach: Budesonid we wskazaniu: Leczenie jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi AOTM-OT-434-31/2013; Budesonid w leczeniu jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi opracowanie dla Rady Przejrzystości AOTM-OT-434-13/2012.

Ostatecznie do analizy włączono 2 rekomendacje oparte o przegląd systematyczny literatury (AGA 2016, Fernandez-Banares 2015) oraz 4 artykuły przeglądowe opracowane na podstawie przeglądu niesystematycznego (Munch 2015, Farrukh 2014, Park 2015, Bohr 2014) odnoszące się do terapii stosowanych mikroskopowym zapaleniu jelita grubego. Wytyczne wskazują budezonid jako technologię rekomendowaną w pierwszej linii leczenia mikroskopowego zapalenia jelita grubego. Leczenie budezonidem (w formie doustnej) zalecane jest w celu uzyskania remisji choroby, zarówno u pacjentów z zapaleniem limfocytowym, jak i kolagenowym. Stosowanie budezonidu zalecane jest również w celu utrzymania remisji choroby.

Nie odnaleziono wytycznych opartych o przegląd systematyczny we wskazaniu jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi opublikowanych po 2013 r. Ostatecznie do analizy włączono 3 rekomendacje oparte o konsensus opinii eksperckich lub niesystematyczny przegląd literatury (Carpenter 2015, Ruutu 2013, Daguindau 2014, PUO 2013) oraz 2 artykuły przeglądowe (Flowers 2015, Dhir 2014). Doustny budezonid wymieniany jest w pierwszej linii leczenia ostrej GVHD. Większość wytycznych wskazuje na możliwość stosowania nieabsorbowalnych steroidów, w tym budezonidu w żołądkowo-jelitowej postaci ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Tabela 3. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej - jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Wytyczne/rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Wytyczne na podstawie konsensusu opinii eksperckich, niesystematycznego przeglądu literatury	
Carpenter 2015 (National Institutes of Health (NIH) Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group)	Wytyczne dotyczą leczenia chronicznej GVHD. Wytyczne nie wymieniają budezonidu (w podaniu doustnym) jako technologii w leczeniu jelitowej postaci cGVHD, przy czym wskazują na możliwość miejscowego zastosowania glikokortykosteroidów w leczeniu jelitowej.
Ruutu 2014 (Working group of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the European LeukemiaNet (ELN))	Doustny budezonid wymieniany jest w pierwszej linii leczenia ostrej GVHD. Nieabsorbowalne steroidy (budezonid) zalecane są do stosowania w żołądkowo-jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (doustnie w dawce 9 mg/dobę w jednej dziennej dawce).
Daguindau 2014 (Hospital Physician Board Review Manual)	Nieabsorbowalne steroidy, w tym budezonid i beklometazon zalecane są do stosowania w żołądkowo-jelitowej postaci aGVHD o łagodnym nasileniu.
PUO 2013 (Polska Unia Onkologii)	Wytyczne nie wymieniają budezonidu jako technologii w leczeniu GVHD. Wskazują, iż leczenie ostrej GVHD polega na stosowaniu glikokortykosteroidów (zazwyczaj metyloprednizolonu). W przypadku steroidooporności leczenie jest indywidualizowane. Terapia w przewlekłej GVHD oprócz leczenia immunosupresyjnego obejmuje zazwyczaj stosowanie prednizonu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny.
Artykuły przeglądowe, zalecenia na podstawie przeglądu niesystematycznego	
Flowers 2015	Zalecenia dotyczą leczenia chronicznej GVHD. Opracowanie nie wymienia budezonidu (w podaniu doustnym) jako technologii w leczeniu cGVHD.
Dhir 2014	Zastosowanie dojelitowych nieabsorbowalnych steroidów (np. budezonid) powinno być rozważone w terapii żołądkowo-jelitowej postaci aGVHD

Tabela 4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej - mikroskopowe zapalenie jelit

Wytyczne/rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Wytyczne na podstawie przeglądu systematycznego literatury	
AGA 2016 (American Gastroenterological Association)	Budezonid należy rozważyć jako terapię pierwszoliniową w m kroskopowym zapaleniu jelit. 1. Terapia budezonidem zalecana jest względem braku leczenia jest u pacjentów z objawową postacią choroby w celu uzyskania remisji choroby (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana) 2. Terapia budezonidem zalecana jest względem mesalazyny jest u pacjentów z objawową postacią choroby w celu uzyskania remisji choroby (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: wysoka) 3. W przypadku pacjentów z nawrotem objawów po przerwaniu leczenia indukcyjnego zaleca się z stosowanie budezonidu w celu utrzymania remisji choroby (siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana)
Fernandez-Banares 2015 (Spanish microscopic colitis group)	Budezonid jest technologią rekomendowaną w leczeniu m kroskopowego zapalenia jelit. Leczenie budezonidem (w formie doustnej) zalecane jest w celu uzyskania remisji choroby, zarówno u pacjentów z zapaleniem limfocytowym (siła rekomendacji: silna, poziom dowodów: wysoki) jak i kolagenowym (siła rekomendacji: silna, poziom dowodów: umiarkowany). Doustny budezonid wykazuje również skuteczność w utrzymaniu remisji choroby u pacjentów z zapaleniem kolagenowym (siła rekomendacji: silna, poziom dowodów: umiarkowany).
Artykuły przeglądowe, zalecenia na podstawie przeglądu niesystematycznego	
Munch 2015	Budezonid wykazuje wysoką skuteczność w długotrwałym leczeniu oraz utrzymaniu remisji choroby. Budezonid stanowi jedyną technologię ocenioną w wielu badaniach RCT, spełniającą kryteria medycyny opartej na dowodach (EBM).
Farrukh 2014	W celu utrzymania remisji choroby, budezonid w podaniu doustnym jest skuteczny i dobrze tolerowany u pacjentów z zapaleniem kolagenowym. Brak jest ustalonego leczenia dla zapalenia limfocytowego. Zarówno po zastosowaniu mesalazyny jaki i budezonidu odnotowano porównywalną odpowiedź kliniczną u pacjentów z zapaleniem limfocytowym (na podstawie badania retrospektywnego)
Park 2015	Budezonid stosowany w celu uzyskania remisji choroby, stanowi terapię o najlepiej udokumentowanej skuteczności.
Bohr 2014	Budezonid stanowi terapię o najlepiej udokumentowanej skuteczności w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego (zarówno krótko i długoterminowym), wykazując efektywność w uzyskaniu remisji choroby oraz poprawie jakości życia.

Tabela 5. Podsumowania rekomendacji klinicznych uwzględnionych w niniejszym raporcie oraz poprzednich opracowań AOTMIT.

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Warunkowa	Negatywna	
<b>Jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi</b>					
USA	National Institutes of Health (NIH) Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group (Carpenter 2015)				Wytyczne dotyczą leczenia chronicznej GVHD. Wytyczne nie wymieniają budezonidu (w podaniu doustnym) jako technologii w leczeniu jelitowej postaci cGVHD, przy czym wskazują na możliwość miejscowego zastosowania glikokortykosteroidów w leczeniu jelitowej.
Europa	European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European LeukemiaNet (Ruutu 2013)	+			Doustny budezonid wymieniany jest w pierwszej linii leczenia w żołądkowo-jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi
USA	Hospital Physician Board Review Manual (Daguindau 2014)	+			Nieabsorbowalne steroidy, w tym budezonid i beklometazon zalecane są do stosowania w żołądkowo-jelitowej postaci aGVHD o łagodnym nasileniu.
Polska	Polska Unia Onkologii (PUO 2013)				Wytyczne nie wymieniają budezonidu jako technologii w leczeniu GVHD. Wskazują, iż leczenie ostrej GVHD polega na stosowaniu glikokortykosteroidów (zazwyczaj metyloprednizolonu).
Wielka Brytania	The British Committee for Standards in Hematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation (Dignan 2012)	+			Zaleca się rozważenie możliwości zastosowania nieabsorbowalnych steroidów miejscowo, w tym budezonidu, w leczeniu GI aGVHD (jelitowa postać ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w celu zmniejszenia dawki systemowych steroidów (siłę i jakość rekomendacji określono na poziomie 2B)

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja		
		Pozytywna	Warunkowa	Negatywna
Niemcy-Austria-Szwajcaria	Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): First-Line and Topical Treatment of Chronic GVHD (Wolf 2010)	+		
W leczeniu GI cGVHD (jelitowa postać chronicznej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi): Tak jak w przypadku innych lokalizacji, możliwe jest leczenie miejscowe GI cGVHD zarówno w połączeniu z systemową immunosupresją, jak i w monoterapii łagodnych objawów ograniczonych do jelit. Pomimo dowodów na skuteczność, leczenie miejscowe GI cGVHD jest raczej symptomatyczne i nie jest ukierunkowane na leczenie przyczyn choroby. Budesonid jest opcją terapeutyczną w leczeniu łagodnej do umiarkowanej cGVHD i jest dobrze tolerowany (Kategorie rekomendacji określono na C-1, III-2).				
<b>Mikroskopowe zapalenia jelita</b>				
USA	American Gastroenterological Association (AGA 2016)	+		
Budesonid jest technologią rekomendowaną w leczeniu m kroskopowego zapalenia jelit grubego, zarówno w celu uzyskania utrzymania remisji choroby.				
Hiszpania	Spanish microscopic colitis group (Fernandez-Banares 2015)	+		
Dania	Stanowisko konsultantów krajowych 2008 (Nielsen 2008)	+		
Dotyczy chorób zapalnych jelit inne niż nieswoiste zapalenia jelit oraz inne niż infekcyjne zapalenia jelit.				

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Nie wystąpiono o opinie eksperckie z uwagi na krótki okres realizacji zlecenia. Zgodnie z opiniami eksperckimi otrzymanymi w 2013 roku w związku z wcześniejszymi zleceniami MZ Budezonid zgodnie z wytycznymi jest podstawowym wyborem w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit, jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, podobnie jak w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Tabela 6. Refundowane technologie medyczne o działaniu przeciwwymiotnym na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Refundowane wskazania	Refundowane wskazania pozarejestacyjne	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Budesonidum	Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., 5909990430314	11.0. Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid	246,24	258,55	277,51	277,51	Choroba Leśniowskiego-Crohna	postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; m kroskopowe zapalenie jelit	ryczałt	3,56
Mesalazinum	Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 tabl., 5909991084011	12.1. Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	40,55	42,58	50,19	40,49	Choroba Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	m kroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit	ryczałt	12,90
	Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909991084110		65,88	69,17	80,49	80,49				3,56
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blist.), 5909990662111		132,65	139,28	150,60	80,97				73,19
	Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz., 5909990855315		133,98	140,68	152,00	80,97				74,59

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Refundowane wskazania	Refundowane wskazania pozarejestacyjne	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 60 tabl., 5909990974375		159,18	167,14	179,73	97,17				86,83
	Salofa k 250, tabl. dojel., 250 mg, 50 tabl., 5909990400010		26,14	27,45	32,36	20,24				15,32
	Salofa k 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990400119		42,12	44,23	51,84	40,49				14,55

## 4. Analiza kliniczna

### 4.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (17–18.12.2015). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu case series (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków, osiągnięto odsetek zgodności na poziomie 95%. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

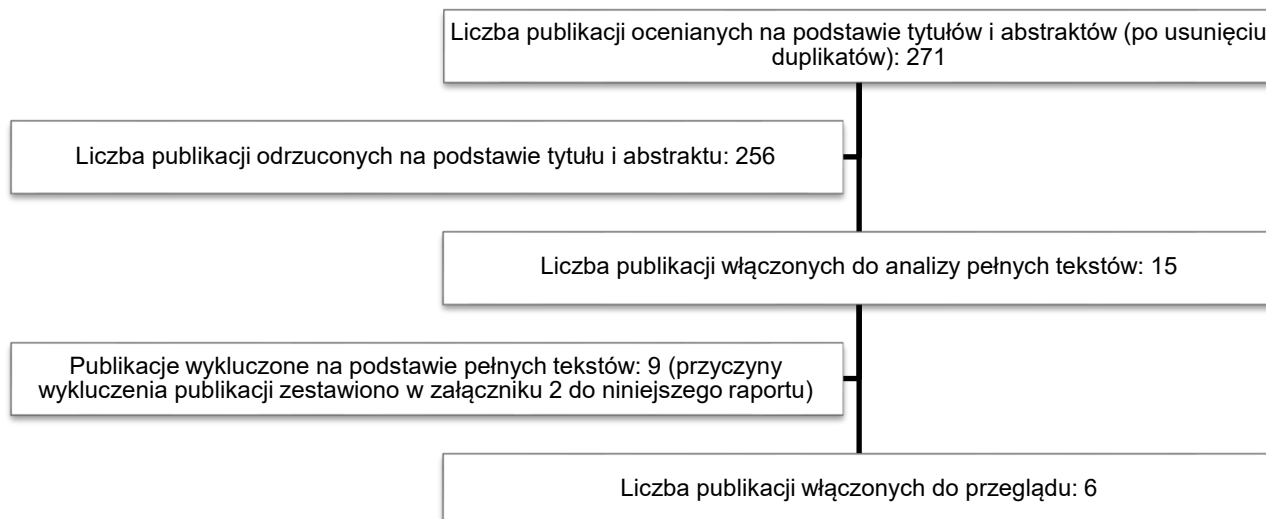
Tabela 7. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : jelitowa postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi; mikroskopowe zapalenie jelit	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla wnioskowanej populacji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów z wnioskowanym wskazaniem przekraczał 50% całkowitej populacji.
<u>Interwencja</u> : budezonid	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla wnioskowanej interwencji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów, którym podawano wnioskowaną interwencję przekraczał 50% całkowitej populacji.
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Opis	Komentarz
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	Wykluczano badania, w których skuteczność oceniano wyłącznie przy użyciu surogatowych punktów końcowych.

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



## 4.2. Analiza skuteczności

Agencja we wcześniejszych latach oceniała skuteczność budezonidu w jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz w mikroskopowym zapaleniu jelita. W listopadzie 2013 roku przeprowadzono przegląd systematyczny literatury dla wskazania mikroskopowe zapalenie jelita (Raport „Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid w wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit. Opracowanie dla Rady Przejrzystości”, znak AOTM-OT-434-5/2013 z dnia 27 września 2013 r.). W niniejszym opracowaniu w celu odnalezienia najnowszych dowodów skuteczności budezonidu po dacie wykonania poprzedniego raportu wprowadzono datę odcięcia w strategii wyszukiwania na 2013 rok dla tego wskazania.

### 4.2.1. Jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

#### Jelitowa postać ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Do analizy włączono publikację Schmelz 2014, stanowiącą podwójnie zaślepienie badanie randomizowane i oceniającą skuteczność budezonidu w porównaniu z placebo, u pacjentów z jelitową postacią ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Jakość dowodów można ocenić na umiarkowaną; zastosowano i poprawnie opisano randomizację oraz sposób zaślepienia pacjentów i lekarzy; jednakże badanie zostało przerwane po rekrutacji 94. pacjenta. Jako powód przerwania rekrutacji kolejnych pacjentów do badania autorzy publikacji wskazali zbyt wolne zgłaszanie kolejnych pacjentów i nadmierne wydłużanie czasu trwania badania.

Tabela 8. Charakterystyka badań dot. pacjentów leczonych chirurgicznie.

Badanie	Schmelz 2014
Cel badania	Ocena skuteczności profilaktyki ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi budezonidem w porównaniu z placebo
Typ badania	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, podwójnie zaślepienie
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Kobiety i mężczyźni w wieku powyżej 12 r.ż. przygotowani do allo-SCT

Badanie	Schmelz 2014
<b>Metodyka badania</b>	
Punkty końcowe	Pierwszorzędownym punktem końcowym było wystąpienie jelitowej postaci aGvHD>2 do 100 dni od allo-SCT. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: odsetek pacjentów, u których wystąpiła jelitowa postać aGvHD>2w ciągu 12 miesięcy od transplantacji, tolerancja i bezpieczeństwo budezonidu, stopień aGvHD, występowanie chronicznej GvHD, komplikacje infekcyjne
Miejsce badania	Niemcy
Okres stosowania leczenia	Budezonid/placebo stosowane były w dawce dziennej 9 mg od dnia poprzedzającego allo-SCT do 56 dnia po przeszczepie. Następnie obserwowano pacjentów przez 12 miesięcy.
Źródła finansowania	Publikacja była częściowo sponsorowana przez Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Niemcy
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba pacjentów	91 (budezonid 48 pacjentów, placebo 43 pacjentów)
Średnia wieku (lata)	Budezonid: 53,1, placebo: 52,0
Odsetek mężczyzn	Budezonid: 62,5%, placebo 67,4%
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Budezonid w dawce dziennej 9 mg
Komparator	Placebo
Wyniki	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona histologicznie lub klinicznie jelitowa postać ostrej GvHD o 3 i 4 stopniu ciężkości w ciągu 100 dni obserwacji wyniosła 12,5% (95%CI: 3–22%) w grupie budezonidu oraz 14% (95%CI: 4–25%) w grupie placebo (p=0,888). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła potwierdzono histologicznie i klinicznie jelitowa postać ostrej GvHD o 3 i 4 stopniu ciężkości w ciągu 12 miesięcy obserwacji wyniosła 17% (95%CI: 6–28%) w grupie budezonidu oraz 19% (95%CI: 7–32%) w grupie placebo (p=0,853). Zaobserwowano częstsze występowanie komplikacji o charakterze infekcyjnym w grupie budezonidu w porównaniu z placebo, jednakże różnica nie uzyskała istotności statystycznej: 47,9% vs. 30,2%, p=0,085. Skumulowany odsetek wystąpienia jelitowej postaci GvHD>2 lub zgonu w ciągu 12 miesięcy wyniosła 20,8% w grupie budezonidu oraz 32,6% w grupie placebo (p=0,250).

Ponadto w ramach przeglądu systematycznego literatury odnaleziono publikację Bertz 1999, stanowiącą prospektywne badanie z grupą kontrolną, bez randomizacji oceniające skuteczność budezonidu w porównaniu z placebo u pacjentów z jelitową postacią ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Z uwagi na odnalezienie dowodów wyższej jakości – randomizowane badanie Schmelz 2014 – odstąpiono od szczegółowego przedstawiania wyników tego badania.

### Jelitowa postać chronicznej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Do analizy włączono publikację Andree 2008, która stanowi opis serii przypadków i ocenia skuteczność budezonidu u pacjentów z jelitową postacią chronicznej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Jakość dowodów można ocenić na niską – seria przypadków, brak grupy kontrolnej.

Tabela 9. Charakterystyka badań dot. pacjentów leczonych chirurgicznie.

Badanie	Andree 2008
Cel badania	Ocena skuteczności budezonidu podawanego doustnie, u pacjentów z diagnozą jelitowej postaci chronicznej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi
Typ badania	Seria przypadków
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	bd
<b>Metodyka badania</b>	
Miejsce badania	Niemcy
Okres stosowania leczenia	Mediana czasu podawania budezonidu (10 pacjentów) wyniosła 157 dni (zakres: 29–708). Pozostałych 3 pacjentów nie zakończyło terapii budezonidem w momencie publikacji.
Źródła finansowania	Publiczne
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	13
Średnia wieku (lata)	Mediana: 47 lat, zakres:21–65
Kobiety / mężczyźni	bd
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Budezonid w dawce dziennej 9 mg

Badanie	Andree 2008
Komparator	brak
Wyniki	U 5 pacjentów stwierdzono jelitową postać chronicznej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, u pozostałych 8 pacjentów stwierdzono układową postać chronicznej GvHD obejmującą również objawy postaci jelitowej choroby. Całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 7/13 pacjentów. Częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 1/13 pacjenta. U jednego pacjenta uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie w zakresie jelitowych objawów GvHD, podczas gdy objawy choroby układowej pozostały na niezmiennym poziomie. Progresję odnotowano u 4/13 pacjentów. Terapia budezonidem była dobrze tolerowana przez pacjentów.

#### 4.2.2. Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

W wyniku systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego w związku z aktualizacją raportu „Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit. Opracowanie dla Rady Przejrzystości”, znak AOTM-OT-434-5/2013 z dnia 27 września 2013 r. i obejmującego publikacje wydane po 2013 roku odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność stosowania budezonidu u pacjentów z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.

**Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita grubego.**

Badanie, metodyka, kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Pardi 2016</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> autorzy publikacji złożyli deklaracje konfliktu interesów. Uznano, iż żaden z autorów nie posiada konfliktu interesów.</p> <p><b>Cel:</b> terapia mikroskopowego zapalenia jelita</p> <p><b>Synteza wyników</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do końca sierpnia 2014</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego</p> <p><b>Interwencja:</b> dowolna (budezonid)</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolny</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><b>Metodyka:</b> wykluczano serie przypadków i publikacje poglądowe.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> do przeglądu włączono 12 badań oceniających skuteczność terapii w indukcji remisji MC oraz 3 badania skuteczność terapii w utrzymaniu remisji MC</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p><u>Budezonid vs. brak leczenia</u></p> <p>Skuteczność budezonidu (3x3mg/dzień) vs. placebo oceniano w 6 RCT i 1 raporcie (218 pacjentów). Budezonid zwiększył prawdopodobieństwo wystąpienia remisji choroby o 152% po 6–8 miesiącach obserwacji. (RR=2,52; 95%CI: 1,45–4,4). Jakość dowodów uznano za umiarkowaną ze względu na ich względnie wysoką heterogeniczność.</p> <p>Odpowiedź histologiczna na leczenie oceniano w 5 RCT (161 pacjentów). Budezonid zwiększył prawdopodobieństwo wystąpienia remisji choroby potwierdzonej histologicznie o 150% po 6–8 miesiącach obserwacji. (RR=2,5; 95%CI: 1,56–3,99). Jakość dowodów uznano za umiarkowaną ze względu na ich względnie wysoką heterogeniczność.</p> <p>Do metaanalizy bezpieczeństwa stosowania budezonidu włączono 3 RCT. Stosowanie budezonidu powodowało wzrost ryzyka wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych zdarzeń niepożądanych o 16% (RR=1,16, 95%CI: 0,45–3). Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie.</p> <p>Jakość życia pacjentów raportowano w dwóch badaniach (analiza jakościowa). W jednym z badań zastosowanie budezonidu wiązało się ze wzrostem jakości życia mierzonej skalą Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) o 23 punkty (MD=23, 95%CI: -7,49–53,5). Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie. W drugim z badań zastosowano kwestionariusz SF-36 w celu pomiaru jakości życia pacjentów. Średnia zmiana wyniku w zakresie funkcjonowania fizycznego wyniosła 3,5 pkt., w zakresie poczucia zdrowia psychicznego zaś wyniosła 3,1 pkt.</p> <p><u>Budezonid vs. mesalazyna</u></p> <p>Skuteczność budezonidu (3x3mg/dzień) vs. mesalazyna (1x3 g/dzień) oceniano w 1 RCT. Pacjenci z grupy budezonidu wykazali o 82% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z pacjentami z grupy mesalazyny (RR=1,82, 95%CI: 1,13–2,93). Jakość dowodów uznano za wysoką.</p> <p>W zakresie histologicznej odpowiedzi na leczenie stosowanie budezonidu wiązało się z 96% wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (RR=1,96, 95%CI: 1,14–3,36). Jakość dowodów uznano za wysoką.</p> <p>Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było niższe w grupie budezonidu w porównaniu z grupą mesalazyny (RR=0,69, 95%CI: 0,43–1,1). Nie uzyskano istotności statystycznej. Jakość dowodów uznano za wysoką.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Najwyższą skuteczność wykazał budezonid. Wniosek poparty dowodami o wysokiej i umiarkowanej jakości.</p>



Badanie, metodyka, kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Fernandez-Banares 2015 <u>Źródła finansowania:</u> autorzy zgłosili szereg różnorodnych konfliktów interesów. <b>Cel:</b> terapia mikroskopowego zapalenia jelita <b>Synteza wyników</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do końca marca 2015 <b>Populacja:</b> pacjenci z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego <b>Interwencja:</b> dowolna (budezonid) <b>Komparatory:</b> dowolny <b>Punkty końcowe:</b> <b>Metodyka:</b> włączano RCT i badania obserwacyjne	<b>Włączone badania:</b> uzyskanie remisji: kolagenowe zapalenie jelita: 4 RCT, limfocytowe zapalenie jelita: 2RCT; utrzymanie remisji: kolagenowe zapalenie jelita: 3 RCT <b>Kluczowe wyniki:</b> <u>Uzyskanie remisji:</u> U pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelita w grupie budezonidu remisję uzyskano u 77,5% pacjentów w porównaniu z 25,6% pacjentów z grupy placebo (RR=3,06, 95%CI: 2,09–3,32). U pacjentów z limfocytowym zapaleniem jelita w grupie budezonidu remisję uzyskano u 87,5% pacjentów w porównaniu z 44,06% pacjentów z grupy placebo (RR=2,03, 95%CI: 1,25–3,33). <u>Utrzymanie remisji:</u> U pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelita w grupie budezonidu remisję utrzymano u 67,9% pacjentów w porównaniu z 20,5% pacjentów z grupy placebo (RR=3,14, 95%CI: 1,78–5,53).

Ponadto do analizy włączono 1 badanie randomizowane (Munch 2016) oceniające skuteczność budezonidu w utrzymaniu remisji choroby u pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelita, opublikowane po dacie wyszukiwania przeglądów systematycznych i spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Tabela 11. Charakterystyka badań dot. pacjentów z nowotworami poddawanych chemioterapii.

Badanie	Munch 2016
Cel badania	Budezonid w niskich dawkach w utrzymaniu remisji choroby u pacjentów z kolagenowym zapaleniem jelita
Typ badania	Kontrolowane placebo, randomizowane badanie kliniczne III fazy z podwójnym zaślepieniem
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Pacjenci powyżej 18 r.ż. z potwierdzoną histologicznie diagnozą kolagenowego zapalenia jelita; historią wodnistej biegunki (bez obecności krwi) utrzymującej się ponad 2 tygodnie; średnia stolców/dzień >3.
Kryteria wykluczenia	Cukrzyca, infekcja, jaskra, gruźlica, choroba wrzodowa, nadciśnienie, zaćma, choroby dziedziczne: nietolerancja galaktozy, fruktozy, niedobór laktazy, itp.; osteoporoza.
<b>Metodyka badania</b>	
Miejsce badania	Badanie wieloośrodkowe prowadzone w: Szwecji, Belgii, Czechach, Danii i Niemczech
Okres stosowania leczenia	<p>* Alternating dosing with 6 mg/day and 3 mg/day.  ** Follow-up with regard to relapse data at week 2, month 3 and month 6 after completion of the double-blind phase in patients in remission at the end of the double-blind phase.</p>
Źródła finansowania	Dr Falk Pharma GmbH

Badanie	Munch 2016
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	<pre> graph TD     A[148 screened] --&gt; B[110 open label phase]     B --&gt; C[101 completed open-label phase randomised]     C --&gt; D[92 randomised in double-blind phase]     D --&gt; E[44 budesonide]     D --&gt; F[48 placebo]     E --&gt; G[44 ITT/Safety population]     F --&gt; H[48 ITT/Safety population]     G --&gt; I[33 PP population 11 patients with 13 protocol violations • 3 violation of inclusion/exclusion criteria • 5 not permitted medication • 3 premature withdrawal • 1 poor compliance • 1 insufficient efficacy data]     H --&gt; J[41 PP population 7 patients with 11 protocol violations • 4 violation of inclusion/exclusion criteria • 2 not permitted medication • 2 premature withdrawal • 2 poor compliance • 1 insufficient efficacy data]     I --&gt; K[32 completed double-blind phase 12 discontinued • 8 lack of efficacy • 1 withdrawal of consent • 3 adverse events]     J --&gt; L[11 completed double-blind phase 37 discontinued • 33 lack of efficacy • 2 withdrawal of consent • 2 adverse events]     K --&gt; M[28 entered follow-up phase]     L --&gt; N[8 entered follow-up phase] </pre>
Średnia wieku (SD)	Budezonid: 56,7 (9,9), Placebo: 60,8 (11,7)
Kobiety / mężczyźni	Budezonid: 40/4, Placebo: 38/10
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Budezonid w dawce docelowej 4,5 mg/dzień
Komparator	Placebo
<b>Wyniki</b>	<p>Remisję choroby osiągnięto u 84,5% pacjentów (93/110).          Mediana czasu do remisji choroby wyniosła 10,5 dnia (95%CI: 9,0–14,0).          Utrzymanie remisji w ciągu 1 roku obserwacji osiągnięto u 61,4% pacjentów w grupie budesonidu (27/44) oraz u 16,7% pacjentów w grupie placebo (8/48). Różnica wyniosła 44,5% na korzyść budesonidu (95%CI: 26,9–62,7%, p&lt;0,001).          Po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej, pacjenci przerywali leczenie i byli poddawani wyłącznie obserwacji. W tej fazie badania u 82,1% pacjentów otrzymujących wcześniej budesonid wystąpił nawrót choroby (23/28).          Obserwowano nieznaczne obniżenie jakości życia pacjentów w grupie budesonidu związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz znaczne obniżenie jakości życia pacjentów w grupie placebo związane z nawrotem choroby.          U 7/44 pacjentów z grupy budesonidu wystąpiły łagodne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</p>

Odnaleziono również jedną analizę retrospektywną (Gentile 2013) stanowiącą dowód skuteczności praktycznej budesonidu (nie została włączona do odnalezionych przeglądów systematycznych literatury), do której włączono 315 pacjentów z diagnozą mikroskopowego zapalenia jelita grubego, z których 80 pacjentów leczonych było z użyciem kortykosteroidów (budezonid: 63 pacjentów (78,8%), prednizon: 17 pacjentów (21,2%). Mediana wieku pacjentów w momencie diagnozy wyniosła 66,5 lat (zakres: 16–95), a 78,7% pacjentów stanowiły kobiety. U połowy pacjentów zdiagnozowano limfocytowe zapalenie jelita a u drugiej połowy kolagenowe zapalenie jelita. Mediana czasu obserwacji wyniosła 4 lata (zakres: 0,2–14).

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 56/80 pacjentów (70,0%), u kolejnych 15/80 pacjentów (18,8%) uzyskano częściową odpowiedź na leczenie. Pacjenci leczeni budesonidem uzyskali wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w porównaniu z prednizolem (70,0 vs 18,8%, OR=4,18, 95%CI: 1,3–13,5).

Spośród 71 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie u 50 pacjentów odnotowano nawrót choroby po zaprzestaniu terapii. U pacjentów leczonych budezonidem rzadziej obserwowano nawrót choroby po zaprzestaniu terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi prednizonem (RR=0,38, 95%CI: 0,18–0,85; p=0,02).

### 4.2.3. Bezpieczeństwo

#### Interakcje

Jednoczesne stosowanie leków/substancji hamujących aktywność CYP3A4 (m.in. acteazolamid, amiodaron, niektóre antybiotyki makrolidowe i fluorochinolony, niektóre leki przeciwgrzybiczne, izoniazyd, metronidazol, cymetydyna, fluksetyna, chinidyna, loratydyna, zafirlukast, zileuton, sok grejfrutowy) i budezonidu może zahamować jego metabolizm i zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na budezonid.

#### Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne

Nie należy stosować budezonidu, gdy w przeszłości wystąpiła wrażliwość na lek lub jego składniki. W przypadku ciąży należy stosować jedynie, gdy korzyść dla matki jest większa niż potencjalne zagrożenie dla płodu. Nie zaleca się stosowania podczas karmienia piersią, gdyż nie wiadomo, czy przenika do mleka matki.

#### Działania niepożądane

Zostały opracowane na podstawie działań niepożądanych Beklometazonu oraz Betametazonu (zgodnie z zaleceniem autora:

Podczas leczenia mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodnoelektrolitowej (zatrzymanie Na, utrata K, zatrzymanie płynów, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze), zaburzenia metaboliczne (ujemny bilans azotowy), zmniejszenie odporności organizmu, osłabienie siły mięśniowej, miopatia posteroidea, zmniejszenie masy mięśniowej, osteoporoza, złamania kompresyjne kręgow, złamania kości długich, zmniejszenie wydzielania endogennych hormonów steroidowych, zaburzenia miesiączkowania, zahamowanie wzrostu u dzieci, zmniejszenie tolerancji węglowodanów, u cukrzyków zwiększenie zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące, zaburzenia ze strony o.u.n. (drgawki, zawroty lub bóle głowy, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzenia psychiczne), zmiany skórne (utrudnienie gojenia ran, zmiany zanikowe skóry, nasilenie potliwości, wybroczyny i wylewy podskórne), uszkodzenia przewodu pokarmowego (owrzodzenia z ryzykiem wystąpienia perforacji i krwotoku, zapalenie trzustki, wrzodziejące zapalenie przełyku), reakcje nadwrażliwości (Chwalibogowska-Podlowska 2009)

## 5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanego produktu budezonidu ze środków publicznych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66).

Tabela 12. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną: budezonid

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Refundowane wskazania pozarejestacyjne	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 100 kaps., 5909990430314	11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy – budezonid	246,24	277,51	277,51	Choroba Leśniowskiego -Crohna	Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; mikroskopowe zapalenie jelit	Ryczałt	3,56

## 6. Analiza wpływu na budżet

Zgodnie z danymi NFZ (komunikaty DGL) za okres 09.2014–08.2015 dotyczącymi kosztów refundacji leku Entocort obserwuje się względnie stały poziom miesięcznych kosztów ponoszonych na refundację leku. Koszty refundacji w ostatnich 12 miesiącach wyniosły 2 763 657 zł. Należy mieć na uwadze, iż zebrane poniżej koszty refundacji leku Entocort dotyczą wszystkich refundowanych dla niego wskazań, w tym tych on-label, tj. pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Tabela 13. Dane dotyczące refundacji budezonidu w okresie 09-12.2014 na podstawie komunikatów DGL.

Okres	09-2014	10-2014	11-2014	12-2014
Kwota refundacji	210 668	261 896	230 403	238 884

Tabela 14. Dane dotyczące refundacji budezonidu w okresie 01-08.2015 na podstawie komunikatów DGL.

Okres	01-2015	02-2015	03-2015	04-2015	05-2015	06-2015	07-2015	08-2015
Kwota refundacji	210 394	201 915	220 804	242 720	236 145	241 083	248 483	220 262

W przypadku pacjentów ze wskazaniem mikroskopowe zapalenie jelita, jako potencjalny komparator została zidentyfikowana mesalazyna. Poniżej zestawiono roczne koszty terapii budezonidem oraz mesalazyną w przeliczeniu na jednego pacjenta. Odstąpiono od podawania skumulowanych kosztów dla całej populacji pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami z uwagi na brak/nieprecyzyjne dane epidemiologiczne. Przy ocenie rocznych kosztów ponoszonych na refundację terapii na pacjenta należy jednak mieć na uwadze, iż budezonid wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii u pacjentów z mikroskopowym zapaleniem jelita w porównaniu z mesalazyną.

Tabela 15. Roczne koszty refundacji budezonidu oraz mesalazyny w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Terapia	Koszty NFZ	Koszty pacjenta
Budezonid (zakres)	3052,61	39,16
Mesalazyna (zakres)	1757,90 (1740,64–1781,34)	1055,76 (78,32–1640,90)

Zastąpienie budezonidu mesalazyną wiąże się z obniżeniem kosztów na refundację ponoszonych przez NFZ (ok. 1,7x) oraz podwyższeniem kosztów na refundację ponoszonych przez pacjenta (ok. 27x).

## 7. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.12.2015, znak PLA.4600.497.2015.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 16.12.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego dla leku Entocort (budezonid).

Tryb zlecenia: na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581).

### Problem zdrowotny

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) jest stosunkowo częstym powikłaniem transplantacji allogenicznych komórek macierzystych (ang. Haematopoietic Stem Cell Transplantation – HSCT) poprzedzonych kondycjonowaniem mieloablacyjnym (wysokodawkową chemioterapią z lub bez napromieniania). GVHD jest uznawana za główną przyczynę związanych z przeszczepem zachorowań wpływających na jakość życia pacjentów oraz śmiertelność. Jest opisywana jako rozległa reakcja zapalna, której przyczyną jest rozpoznawanie antygenów gospodarza jako obce przez limfocyty T dawcy. Wyróżnia się dwa zasadnicze typy choroby – ostrą i chroniczną/przewlekłą.

Mikroskopowe zapalenia jelita grubego to choroby o nieznannej etiologii odznaczające się obecnością charakterystycznych zmian mikroskopowych bez zmian makroskopowych (endoskopowych) i radiologicznych. Do mikroskopowych zapaleń jelita grubego należą: zapalenie kolagenowe i zapalenie limfocytowe.

## Technologie alternatywne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz przeglądami literatury/badaniami klinicznymi we wskazaniu jelitowa postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi technologię alternatywną dla budezonidu stanowią leki z grupy nieabsorbowalnych glikokortykosteroidów, w tym głównie beklometazon w postaci doustnej – lek ten jednak nie jest w tej postaci refundowany w Polsce i nie może stanowić komparatora dla budezonidu. Komparatorem dla budezonidu tym wskazaniu może być również najlepsza terapia wspomagająca.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz przeglądami literatury/badaniami klinicznymi we wskazaniu mikroskopowe zapalenie jelita technologię alternatywną dla budezonidu stanowią może mesalazyna, przy czym budezonid jest wymieniany jako pierwsza linia leczenia. Komparatorem dla budezonidu w tym wskazaniu może być również najlepsza terapia wspomagająca.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

### Jelitowa postać ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Do analizy włączono publikację Schmelz 2014, stanowiącą podwójnie zaślepienie badanie randomizowane i oceniającą skuteczność budezonidu w porównaniu z placebo, u pacjentów z jelitową postacią ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Jakość dowodów można ocenić na umiarkowaną; zastosowano i poprawnie opisano randomizację oraz sposób zaślepienia pacjentów i lekarzy; jednakże badanie zostało przerwane po rekrutacji 94. pacjenta. Jako powód przerwania rekrutacji kolejnych pacjentów do badania autorzy publikacji wskazali zbyt wolne zgłaszanie kolejnych pacjentów i nadmierne wydłużanie czasu trwania badania. Pierwszorzędownym punktem końcowym było wystąpienie jelitowej postaci aGvHD>2 do 100 dni od allo-SCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona histologicznie lub klinicznie jelitowa postać ostrej GvHD o 3 i 4 stopniu ciężkości w ciągu 100 dni obserwacji wyniosła 12,5% (95%CI: 3–22%) w grupie budezonidu oraz 14% (95%CI: 4–25%) w grupie placebo (p=0,888).

### Jelitowa postać chronicznej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Do analizy włączono publikację Andree 2008, która stanowi opis serii przypadków i ocenia skuteczność budezonidu u pacjentów z jelitową postacią chronicznej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Jakość dowodów można ocenić na niską – seria przypadków (13 pacjentów), brak grupy kontrolnej. Całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 7/13 pacjentów. Częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 1/13 pacjenta. U jednego pacjenta uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie w zakresie jelitowych objawów GvHD, podczas gdy objawy choroby układowej pozostały na niezmiennym poziomie.

### Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

W wyniki systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego w związku z aktualizacją raportu „Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budezonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit. Opracowanie dla Rady Przejrzystości”, znak AOTM-OT-434-5/2013 z dnia 27 września 2013 r. i obejmującego publikacje wydane po 2013 roku odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność stosowania budezonidu u pacjentów z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.

Metaanaliza wyników wykazała istotnie statystyczną przewagę budezonidu nad placebo w skuteczności leczenia mikroskopowego zapalenia jelita. Wyniki jednego badania randomizowanego porównującego skuteczność budezonidu z aktywnym leczeniem (mesalazyna) również wskazały na istotnie statystycznie wyższą skuteczność budezonidu w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita.

Ponadto do Opracowania włączono jedno badanie randomizowane opublikowane po dacie wyszukiwania odnalezionych przeglądów systematycznych literatury oceniające skuteczność budezonidu w niskich dawkach w podtrzymaniu remisji mikroskopowego zapalenia jelita. Utrzymanie remisji w ciągu 1 roku obserwacji osiągnięto u 61,4% pacjentów w grupie budezonidu (27/44) oraz u 16,7% pacjentów w grupie placebo (8/48). Różnica wyniosła 44,5% na korzyść budezonidu (95%CI: 26,9–62,7%, p<0,001).

Odnaleziono również jedną analizę retrospektywną (Gentile 2013) stanowiącą dowód skuteczności praktycznej budezonidu (nie została włączona do odnalezionych przeglądów systematycznych literatury), do której włączono 315 pacjentów z diagnozą mikroskopowego zapalenia jelita grubego, z których 80 pacjentów leczonych było z użyciem kortykosteroidów (budezonid: 63 pacjentów (78,8%), prednizon: 17 pacjentów (21,2%). Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 56/80 pacjentów (70,0%), u kolejnych 15/80 pacjentów (18,8%) uzyskano częściową odpowiedź na leczenie. Pacjenci leczeni budezonidem uzyskali wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w porównaniu z prednizonem (82,5 vs 52,9%, OR=4,18, 95%CI: 1,3–13,5).

### **Podsumowanie rekomendacji klinicznych**

Wytyczne wskazują budezonid jako technologię rekomendowaną w pierwszej linii leczenia mikroskopowego zapalenia jelita grubego. Leczenie budezonidem (w formie doustnej) zalecane jest w celu uzyskania remisji choroby, zarówno u pacjentów z zapaleniem limfocytowym, jak i kolagenowym. Stosowanie budezonidu zalecane jest również w celu utrzymania remisji choroby.

Większość wytycznych wskazuje na możliwość stosowania nieabsorbowalnych steroidów, w tym budezonidu w żołądkowo-jelitowej postaci ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

### **Zestawienie kosztów refundacji**

W przypadku pacjentów ze wskazaniem mikroskopowe zapalenie jelita, jako potencjalny komparator została zidentyfikowana mesalazyna. Poniżej zestawiono roczne koszty terapii budezonidem oraz mesalazyną w przeliczeniu na jednego pacjenta. Odstąpiono od podawania skumulowanych kosztów dla całej populacji pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami z uwagi na brak/nieprecyzyjne dane epidemiologiczne. Przy ocenie rocznych kosztów ponoszonych na refundację terapii na pacjenta należy jednak mieć na uwadze, iż budezonid wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii u pacjentów z mikroskopowym zapaleniem jelita w porównaniu z mesalazyną. Zastąpienie budezonidu mesalazyną wiąże się z obniżeniem kosztów na refundację ponoszonych przez NFZ (ok. 1,7x) oraz podwyższeniem kosztów na refundację ponoszonych przez pacjenta (ok. 27x).

## 8. Źródła

- AGA 2016** Nguyen GC, 2016. Carrasco-Labra A and the Clinical Guidelines Committee, American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis, *Gastroenterology* 2016;150:242–246
- Andree 2008** Andree, H. H., I. 2008. Enteral budesonide in treatment for mild and moderate gastrointestinal chronic GVHD. *Bone marrow transplantation* 42:541-546.
- Bertz 1999** Bertz, H. A. 1999. Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone marrow transplantation* 24:1185-1189.
- Bohr 2014** Bohr, J., A. 2014. Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 7:273-284.
- Carpenter 2015** Carpenter P . 2014. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jul;21(7):1167-87.
- Chwalibogowska-Podlowska 2009** Leki współczesnej terapii. Encyklopedia dla lekarzy i farmaceutów. Medical Tribune Polska. Warszawa 2009.
- Daguindau 2014** Daguidau E, 2014. Diagnosis and Management of Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease, *Hospital Physician Board Review Manual*, [http://www.turner-white.com/pdf/brm\\_Hem\\_V9P2.pdf](http://www.turner-white.com/pdf/brm_Hem_V9P2.pdf)
- Dąbrowski 2011** *Gastroenterologia. Wie ka Interna.* Medical Tribune Polska. Warszawa 2011; 1:3-133.
- Dhir 2014** Dhir S.Slater. 2014. Recent advances in the management of graft-versus-host disease. *Archives of Disease in Childhood* 99:1150-1157.
- Dignan 2012** Dignan F. 2012. Diagnostic and management of acute graft-versus-host-disease; *British Journal of Hematology*, 158, 1, 30–45
- Farrukh 2014** Farrukh A. 2014. Microscopic colitis: a review. *Colorectal Dis.* 16:957-964.
- Fernandez-Banares 2015** Fernández-Bañares F. 2016. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish microscopic colitis group. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Nov 24. doi: 10.1111/apt.13477.
- Ferrara 2009** Ferrara J. 2009. Graft-versus-Host-Disease, *Lancet.* 373 (9674): 1550-1561
- Flowers 2015** Flowers, M. E. D. 2015. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 125:606-615
- Gentile 2013** Gentile, N. M. A. 2013. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: A population-based study. *American Journal of Gastroenterology* 108:256-259.
- Much 2015** Münch A, 2015. Perspectives in Clinical Gastroenterology and Hepatology, *Microscopic Colitis: Clinical and Pathologic Perspectives, Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:228–236
- Munch 2016** Munch, A., J. 2016. Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut* 65:47-56.
- Nielsen 2008** Nielsen H.O., 2008. Non-IBD and noninfectious colitis. *Nature Clinical Practise. Gastroenterology&Heaptology.* 2008; 5(1):28-39.
- Pardi 2016** Pardi DS. 2015. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology.* 2015 14.
- Park 2015** Park, T., D. 2015. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J. Gastroenterol.* 21:8804-8810
- PUO 2013** Krzakowski M., Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r
- Ruutu 2013** Ruutu T, 2014. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice *Bone Marrow Transplant.* 2014 Feb;49(2):168-73.
- Salmasian 2010** Salmasian H. 2010. Corticosteroid regimens for treatment of acute and chronic graft versus host disease (GvHD) after allogeneic stem cell transplantation (Review). *Cochrane Database of Systemic Reviews* I.No: CD005565
- Schmelz 2014** Schmelz, R. B. 2014. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of oral budesonide for prophylaxis of acute intestinal graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation (PROGAST). *BMC gastroenterology* 14.
- Szczeklik 2015** Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2015. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- Wolff 2010** Wolff, D. G. 2010. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): First-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biology of blood and marrow transplantation* 16:1611-1628

## 9. Załączniki

### Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

#### MEDLINE 18.12.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
#30	Search (((Colitis, Microscopic[MeSH Terms]) OR (((Microscopic) OR Microscopi*)) AND ((Coliti*) OR Colitis)))) AND (((entocort) OR Budezonid*) OR Budesonid*) OR Budesonide) Filters: Publication date from 2013/09/01	28
#29	Search (((Colitis, Microscopic[MeSH Terms]) OR (((Microscopic) OR Microscopi*)) AND ((Coliti*) OR Colitis)))) AND (((entocort) OR Budezonid*) OR Budesonid*) OR Budesonide)	138
#28	Search (Colitis, Microscopic[MeSH Terms]) OR (((Microscopic) OR Microscopi*)) AND ((Coliti*) OR Colitis)	1706
#27	Search (((Microscopic) OR Microscopi*)) AND ((Coliti*) OR Colitis)	1524
#26	Search (Microscopic) OR Microscopi*	171204
#25	Search (Coliti*) OR Colitis	61183
#24	Search Coliti*	60979
#23	Search Colitis	61122
#22	Search Microscopic	143699
#21	Search Microscopi*	171204
#20	Search Colitis, Microscopic[MeSH Terms]	458
#19	Search (((("Graft versus Host Disease" OR "Graft vs Host Disease")) OR Graft vs Host Disease[MeSH Terms])) AND (((entocort) OR Budezonid*) OR Budesonid*) OR Budesonide)	28
#18	Search (((entocort) OR Budezonid*) OR Budesonid*) OR Budesonide	5060
#17	Search entocort	31
#14	Search Budezonid*	4
#11	Search Budesonid*	5058
#8	Search Budesonide	5043
#7	Search (((("Graft versus Host Disease" OR "Graft vs Host Disease")) OR Graft vs Host Disease[MeSH Terms]))	25547
#6	Search ("Graft versus Host Disease" OR "Graft vs Host Disease")	25547
#5	Search Graft vs Host Disease[MeSH Terms]	18667

#### COCHRANE 18.12.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Graft vs Host Disease] explode all trees	442
#2	Graft versus Host Disease or Graft vs Host Disease (Word variations have been searched)	1058
#3	#1 or #2	1058
#4	Budesonide or Budesonid* or Budezonid* or entocort (Word variations have been searched)	3455
#5	<b>#3 and #4</b>	<b>8</b>
#6	Microscopi* or Microscopic (Word variations have been searched)	1834
#7	Colitis or Coliti* (Word variations have been searched)	2641
#8	<b>#6 and #7</b>	<b>54</b>
#9	MeSH descriptor: [Colitis, Microscopic] explode all trees	19
#10	<b>#8 or #9</b>	<b>64</b>
#11	<b>#4 and #10</b>	<b>23</b>



## EMBASE 18.12.2015

1	exp graft versus host reaction/	▶	43191
2	Graft versus Host Disease.af.	▶	44275
3	Graft vs Host Disease.af.	▶	22736
4	1 or 2 or 3	▶	72605
5	exp budesonide/	▶	20205
6	Budesonide.af.	▶	22924
7	"Budesonid**".af.	▶	22975
8	"Budezonid**".af.	▶	28
9	entocort.af.	▶	374
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	▶	22980
11	4 and 10	▶	220
12	remove duplicates from 11	▶	193
13	exp microscopic colitis/	▶	1213
14	"Microscopi**".af.	▶	323616
15	Microscopic.af.	▶	262439
16	Colitis.af.	▶	147636
17	"Coliti**".af.	▶	147813
18	14 or 15	▶	323616
19	16 or 17	▶	147813
20	18 and 19	▶	3990
21	13 or 20	▶	4181
22	10 and 21	▶	394
23	remove duplicates from 22	▶	295
24	limit 23 to yr="2013"	▶	28

## Załącznik 2. Wykaz publikacji wykluczonych na podstawie pełnych tekstów oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Bauters, T. R. 2014. Administration of budesonide in children with graft-versus-host disease. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> 20:316-318.	Nieadekwatna interwencja, nie dotyczy budesonidu.
Flowers, M. E. D. 2015. How we treat chronic graft-versus-host disease. <i>Blood</i> 125:606-615.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Ibrahim, R. B. A. 2009. Nonabsorbable Corticosteroids Use in the Treatment of Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. <i>Biology of blood and marrow transplantation</i> 15:395-405.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Krishna, S. G. B. 2010. Recurrent spontaneous gastrointestinal graft-versus-host disease in autologous hematopoietic stem cell transplantation. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 10:E17-E21.	Opis przypadku. Wykluczono z uwagi na niski poziom dowodów.
Legrand, F. G. 2011. Diagnosis and treatment of digestive cryptosporidiosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: A prospective single centre study. <i>Bone marrow transplantation</i> 46:858-862.	Nieadekwatne wskazanie, dotyczy infekcyjnych schorzeń jelit.
Liu, X., X. 2013. Collagenous colitis in children and adolescents: Study of 7 cases and literature review. <i>Modern Pathology</i> 26:881-887.	Opis przypadku. Wykluczono z uwagi na niski poziom dowodów.
Mielcarek, M., T. Furlong, B. E. Storer, M. L. Green, P. A. Carpenter, G. B. McDonald, M. E. D. Flowers, R. Storb, F. R. Appelbaum, M. Boeckh, and P. J. Martin. 2013. Efficacy and safety of lower-dose glucocorticoids for initial treatment of acute graft-versus-host disease: A randomized controlled trial. <i>Blood</i> 122.	Nieadekwatne wskazanie, inna niż jelitowa postać GvHD.
Ponce, D. M. G. 2013. Graft-versus-Host Disease after Double-Unit Cord Blood Transplantation Has Unique Features and an Association with Engrafting Unit-to-Recipient HLA Match. <i>Biology of blood and marrow transplantation</i> 19:904-911.	Nie przedstawiono wyników oddzielnie dla budesonidu, pacjenci, u których stosowano budesonid stanowili mniej niż 50% włączonej populacji.
Wolff, D. A. 2013. Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: Results from a survey among german-austrian-swiss hematopoietic stem cell transplant centers. <i>Biology of blood and marrow transplantation</i> 19:767-776.	Nie przedstawiono wyników oddzielnie dla budesonidu, pacjenci, u których stosowano budesonid stanowili mniej niż 50% włączonej populacji.

Załącznik 3. Budesonid we wskazaniu: Leczenie jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: AOTM-OT-434-31/2013. Data ukończenia: 20.11.2013 r.

Załącznik 4. Mesalazyna, Sulfasalazyna, Budesonid we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zapalenie jelita grubego u dzieci do 6 r.ż., mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit. Opracowanie dla Rady Przejrzystości. Raport Nr: AOTM-OT-434-5/2013. Warszawa, 27 września 2013 r.

Załącznik 5. Stosowanie leków w hematoonkologii (wymienionych w załączniku do zlecenia MZ z dnia 15 czerwca 2012 r.) przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL. Materiały informacyjne. Warszawa, czerwiec 2012 (materiały przygotowane przez BP)

Załącznik 6. Budesonid w leczeniu jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi opracowanie dla Rady Przejrzystości. Znak AOTM-OT-434-13/2012. Warszawa, czerwiec 2012.